Ueber die

Beziehungen der Harnsäure

zu den Nucleinen der Nahrung.

—x—

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät zu Heidelberg

vorgelegt von

Friedrich Umber,
approb. Arzt

aus

Wiesbaden.

Dekan:
Geh. Rat Prof. Dr. Gegenbaur.

Referent:
Professor Dr. Vierordt.

Heidelberg.
Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.
1896.

Man hat sich schon vor Jahren bemüht, dem unklaren Zusammenhang zwischen Nahrung und Harnsäureausscheidung beim Menschen nachzugehen in vielfachen Versuchsreihen, die gewöhnlich von der Voraussetzung ausgingen, dass das Nahrungseiweiss Quelle der Harnsäure sei. Abgesehen von anderen Beobachtungen waren in dieser Hinsicht lange Zeit massgebend die Resultate, die Herrmann[1]) in sehr korrekten Selbstversuchen erhalten hatte. Er prüfte darin den diesbezüglichen Einfluss der Pflanzenkost, der gemischten Kost, der Fleischkost, ferner den des Fettes, der pflanzensauren Salze und des Alkohols, und kam zu dem Schluss, dass die Harnsäureausscheidung ihre höchsten Werte erreicht unter dem Einfluss des animalischen Eiweisses, jedoch im ganzen verhältnismässig geringen Schwankungen unterliegt. Zu einem Begriff von dem eigentlich harnsäurebildenden Faktor der Nahrung konnten diese Versuche aber keineswegs führen, und zwar deshalb nicht, weil man die Muttersubstanz der Harnsäure nicht kannte. Erst die Forschungen der neueren Zeit, namentlich von Kossel und dessen Schülern haben uns zu der Erkenntnis geführt, dass die Harnsäure mit dem Nuclein in engstem genetischen Zusammenhang steht.

Die physiologische Chemie folgte in der Erforschung des Zellkerns der Histologie auf dem Fusse, die dessen fundamentale Bedeutung für die Lebens-, insbesondere Neubildungsvorgänge der Zelle eben erkannt hatte, als man sich an die Ergründung seiner chemischen Konstitution heranbegab. Nicht die Eiweisskörper in freiem Zustand, wie man früher annahm, sondern chemische Verbindungen derselben mit phosphorhaltigen Atomkomplexen, Proteïde, die sich in allen entwicklungsfähigen

1) Herrmann, Deutsches Archiv für klinische Medic. 1888, Bd. 43, S. 273.

kernhaltigen Zellen des Pflanzen- und Tierreichs vorfinden, stehen in engster Beziehung zu den Funktionen des Lebens: die Nucleine, über deren Chemie einige Bemerkungen gestattet seien.

Das Nuclein ist zuerst dargestellt worden von Miescher,[1]) der es aus den Kernen der Eiterkörperchen als unlöslichen Rückstand durch künstliche Verdauung mit Pepsinsalzsäure isolierte; weiter fand er es im Eidotter und im Sperma des Lachses.

Hoppe-Seyler gewann wenig später eine ähnliche Substanz aus der Hefe, man erkannte sie in der Milch, schliesslich überall in den pflanzlichen und tierischen Geweben und zwar am reichlichsten in zellreichen, besonders embryonalen Organen, proportional deren Kernreichtum. Eine eiweissähnliche Substanz, unterschied sie sich von den seither bekannten Eiweissstoffen durch einen Phosphorgehalt, der in den Nucleinen verschiedener Herkunft zwar schwankte, aber im Mittel etwa 3—6 % betrug. Sie zeigte sauren Charakter, löste sich in Alkalien, blieb unlöslich in Essigsäure und verdünnten Mineralsäuren.

Sowohl die Analysen auf Eiweiss einerseits, wie die auf Phosphor andererseits ergaben bei den Nucleinen differenten Ursprungs verschiedene Resultate, und zwar fand sich bei geringerem Schwefel- resp. Eiweissgehalt höherer Phosphorgehalt und umgekehrt. Dies mochte schon darauf hindeuten, dass man es hier noch nicht mit einem einheitlichen chemischen Körper zu thun hatte, eine Vermutung, die sich durch die Entdeckung Altmanns[2]) bestätigte. Er konnte die Nucleine zerspalten in Eiweiss und eine eiweissfreie organische Phosphorverbindung vom Charakter einer Säure, die er Nucleinsäue nannte. Sie ist in Alkalien leicht löslich, wird aber durch Uebersäuern mit Essigsäure aus ihrer Lösung nicht gefällt, wie die Nucleine, sondern erst durch stärkere Säuren: Salzsäure und Mineralsäuren. Diese Nucleinsäure, die im Gegensatz zu den Nucleinen also eiweissfrei ist, enthält einen viel höheren und vor allem gleichmässigeren Phosphorgehalt von 9,5 %, wobei etwaige geringe Schwankungen im Prozentsatz von Verunreinigung mit

1) Miescher, med. chem. Unters. (h. v. Hoppe-Seyler) 1871, Heft IV.
„ Verhandl. der naturforsch. Ges. in Basel 1874, Bd. VI.
2) Altmann, Archiv f. Physiologie (Dubois-Reymond) 1889, S. 524.

Eiweiss herrühren. Altmann gewann die Nucleinsäure — in reinem Zustand ein weisses Pulver von intensiv saurem Charakter — aus Hefe, Kalbsthymus, Eidotter und Lachssperma, indem er sie aus der eiweissbefreiten Muttersubstanz mit Salzsäure, in alkalischer Lösung, fällte. Vereinigte er die so gewonnene Nucleinsäure in saurer Lösung wieder mit Eiweiss, so entstand sofort ein Niederschlag von nucleinsaurem Eiweiss, das sich identisch erwies mit der Substanz, die man seither Nuclein genannt hatte: der phosphorhaltige Atomkomplex, dessen Bestehen man in den zusammengesetzten Eiweisskörpern von der Gruppe der Nucleine längst angenommene hatte, und dessen hervorragende Bedeutung für die vitalen Funktionen des Zellkerns man längst betont hatte, war somit isoliert chemisch dargestellt. Stets kennzeichnete sich die Nucleinsäure durch begierige Affinität zum Eiweiss, mit dessen verschiedenen Formen sie sich in den verschiedensten Mengenverhältnissen zu vereinigen strebte. Somit erklärten sich die Schwankungen, die man seither im Phosphorgehalt der Nucleine beobachtet hatte: Je mehr Eiweiss der Nucleinsäure zur Bindung zur Verfügung stand, desto geringer war der relative Phosphorgehalt des daraus resultierenden Nucleins.

Weitere Untersuchungen verschiedener Forscher (Kossel, Altmann, Lilienfeld) in dieser Richtung haben erwiesen, dass das Mengenverhältnis von Eiweiss und Nucleinsäure in Nucleinen verschiedener Herkunft thatsächlich ganz verschieden ist, dass sogar die Nucleinsäure in ungepaartem, annähernd eiweissfreiem Zustand in den Zellkernen vorkommen kann, so in dem Miescher'schen Lachssperma, welches ja von vornherein durch seinen hohen Phosphorgehalt aufgefallen war, ferner im Chromatin der Zellkerne; hier nimmt Kossel[1]) sogar nach dem jeweiligen physiologischen Zustand des Kernes wechselnde quantitative Verhältnisse von Nucleinsäure und Eiweiss im Nuclein an, indem er der Zelle direkt das Vermögen zuschreibt, „zu gewissen Zeiten (nämlich während der mitotischen Vorgänge) die in ihrem Kern enthaltene Nucleinsäure vom Eiweiss loszulösen.“ [2])

1) Kossel, Verhandl. d. phys. Ges. zu Berlin 1892 No. 1 (abgedr. i. Archiv f. Phys. v. Dubois-Reymond 1892).

2) Kossel, Verhandl. d. phys. Ges. zu Berlin 1894 No. 4 (abgedr. i. Archiv f. Phys. v. Dubois-Reymond 1894).

Was man also bisher Nuclein genannt hatte, war keineswegs eine einheitliche Substanz; freilich können wir auch der Nucleinsäure diese Eigenschaft noch nicht vollkommen zuerkennen. Nach Kossels[1]) Untersuchungen scheinen vielmehr diejenigen des Tierkörpers sich nahe zu stehen und sich von solchen des Pflanzenreichs in mancher Hinsicht zu unterscheiden. Jedenfalls scheint ihnen ein konstantes Verhältnis von Stickstoff zu Phosphor = 3 : 1 durchweg zuzukommen, wie auch aus den von Kossel aufgestellten Formeln für die Thymusnucleinsäure = $C_{30}H_{52}N_9P_3O_{17}$ und die des Lachsspermas = $C_{29}H_{49}N_9P_3O_{22}$ zu ersehen ist.

Langjährige, ausserordentlich exakte Untersuchungen Kossels und seine Schule haben uns die Kenntnis der Zersetzungsprodukte des Nucleins und somit die Nucleinsäure, als dem charakteristischen Atomkomplex dieses Proteïds, erschlossen und damit zugleich ihre enge Beziehung zu den bis dahin nach ihrer Herkunft unerklärten Stoffwechselendprodukten der Harnsäuregruppe, so dass wir heute die Nucleinsäure als Muttersubstanz derselben betrachten dürfen.

Nucleine sind sehr leicht zersetzlich. Schon durch Einwirkung wenig energischer Agentien erhält man aus dem Zellkernnuclein — abgesehen von der Phosphorsäure — eine Anzahl Substanzen basischen Charakters, die Kossel[2]) zum Teil identifizierte mit den bereits durch die Untersuchungen Strecker's und Fischer's bekannten Xanthinbasen: dem Xanthin und dem Hypoxanthin.[3]) Weiterhin gelang es ihm, die Oxydationsvorstufe des Xanthins, seine Imidverbindung, als Guanin[4]) aus dem Nuclein zu isolieren, aus welchem Strecker schon 24 Jahre vorher durch Oxydation mit salpetriger Säure das Xanthin erhalten hatte:

Guanin: $C_5H_4N_4ONH$ — Xanthin $C_5H_4N_4O \cdot O$.

Weniger später fand Kossel im Nuclein eine bis daher unbekannte Substanz, das Adenin, ein Imid des Hypoxanthins, das er wiederum mit salpetriger Säure zu Hypoxanthin oxydieren konnte: Adenin $C_5H_4N_4NH$ — Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$.

1) Kossel, Archiv f. Phys. v. Dubois-Reymond 1891.
2) Kossel, Zeitschrift für phys. Chemie (Hoppe-Seyler) Bd. 4, S. 290, Bd. 5, S. 152.
3) Kossel, ebenda Bd. 6, S. 422.
4) Kossel, ebenda Bd. 10, S. 248.

Zwischen dem Guanin und Xanthin einerseits, dem Adenin und Hypoxanthin andererseits — Kossel stellt sie als Xanthinbasen und Sarkinbasen (Hypoxanthin = Sarkin) nebeneinander — besteht also vollkommene Analogie in der Hinsicht, dass die Imide in beiden Gruppen gewissermassen als sauerstoffärmere Zwischenprodukte zwischen Nucleinsäure und Xanthinen anzusprechen sind; wo ihre Muttersubstanz, das Nuclein gegenwärtig ist, können sie durch Spaltung entstehen. Zugleich war es interessant, dass durch diese Entdeckung des Adenins das Vorhandensein einer theoretisch längst vermuteten Cyanverbindung im Körper bestätigt wurde. Denn die Polymerie dieses Imids mit der Blausäure geht ebensowohl hervor aus seiner analogen prozentischen Zusammensetzung als aus der leichten Ueberführung in Cyanwasserstoff.

Was die Bindung dieser Basen im Nuclein betrifft, so ist Kossel der Ansicht, dass sie nicht als gesonderte chemische Substanzen, sondern in organischer Vereinigung mit andern Atomgruppen, Phosphor, Eiweiss, darin enthalten sind; besonders gilt dies für Gewebe mit wachstumsfähigen kernhaltigen Zellen, in dem kernarmen Muskelgewebe dagegen treffen wir diese Spaltungsprodukte der Nucleine in freiem Zustand ihrer chemischen Bindung verlustig: den Phosphor als organisches Salz, die Nucleinbasen durch Wasser extrahierbar.

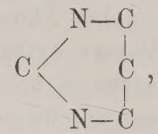
Diese Nucleinbasen lassen sich jedoch nicht aus allen denjenigen Proteïden abspalten, welche gemeinhin Nucleine genannt werden. Das Nuclein des Dotters im Vitellin und das Nuclein der Milch im Caseïn, welche, abgesehen von mangelnder Beziehung zum Zellkern, im übrigen ähnliche Eigenschaften und gleiche Löslichkeitsverhältnisse darbieten wie die Kernnucleine, unterscheiden sich dadurch von letzteren, dass sie bei der Spaltung keine Nucleinbasen liefern und dass sie eisenhaltig sind. Kossel nannte sie zum Unterschied Paranucleine. Sie spalten sich lediglich in Eiweiss und „Paranucleinsäure“, welch' letztere sich also auch im Gegensatz zur Nucleinsäure durch den Mangel an Nucleinbasen kennzeichnet; die Nucleine können sich aus den Paranucleinen bilden unter Anfügung der stickstoffreichen Atomkomplexe, wie eine Beobachtung Kossel's lehrt, welche die Analysen eines unbebrüteten Eies, das nur Paranuclein ent-

hält, verglich mit denen des ausgebrüteten Eies, wo in dem Embryonenleib Nucleine entstanden waren.

Die Nucleine sind als wesentlich erkannt für die physiologischen Funktionen des Wachstums und der Neubildung der Zellen: der einzig charakteristische Atomkomplex für diese aktiven Nucleine sind die Nucleinbasen: Guanin und Adenin mit ihren Derivaten — es liegt also nahe, worauf Kossel auch hinweist, in diesen letzteren Substanzen besonders wichtige Funktionsträger für die fundamentalen Lebenserscheinungen des Zellkerns zu erblicken.

Die genannten Nucleinbasen entstehen also nur da, wo Nuclein gegenwärtig ist, und halten nicht weniger als zwei Dritteile seines Stickstoffs gebunden; fragen wir weiter, wie es um die Beziehung der Harnsäure zu den Nucleinen steht.

Auf dem Wege rein chemischer Forschung hatte E. Fischer[1]) bereits feststellen können, dass die Harnsäure der Reihe des Xanthins und seiner natürlichen Derivate (Guanin, Xanthin, Theobromin, Coffeïn) anzuschliessen ist. Er wies nach, dass sie ebenso wie die genannten Xanthinbasen in ihrem Molekül einen Atomkomplex von bestimmter Konstitution birgt, den sogenannten Alloxankern:



der durch Oxydationsprozesse daraus enthüllt werden konnte. Eine weitere nahe Beziehung der Harnsäure und Xanthinbasen fand er bei der Spaltung durch Salzsäure, wo in beiden Fällen dieselben Endprodukte auftraten, nämlich Glycocoll, Kohlensäure und Ameisensäure:

$$C_5H_4N_4O_2 \text{ (Xanthin)} + 6H_2O = C_2H_5NO_2 \text{ (Glycocoll)} + 3NH_3 + 2CO_2 + CH_2O_2$$

$$C_5H_4N_4O_3 \text{ (Harnsäure)} + 5H_2O = C_2H_5NO_2 \text{ (Glycocoll)} + 3NH_3 + 3CO_2 + CH_2O_2.$$

Sowohl Analogie der Konstitution wie der Spaltprodukte

1) E. Fischer, Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft 1884, Bd. 17.

berechtigten die Zusammenfassung dieser Substanzen zu einer einheitlichen „Harnsäuregruppe".

Schwieriger war der Nachweis chemischer Verwandtschaft zwischen Harnsäure einerseits und Adenin samt seinem Oxydationsprodukt Hypoxanthin andererseits, also den Sarkinbasen Kossel's. Man hatte hier mit grosser Beständigkeit vornehmlich des Adenins gegen Spaltung, Reduktion und Oxydation zu kämpfen. Jedoch gelang es der eingehenden Forschung Krügers[1]) den Beweis zu führen, dass auch Adenin und Hypoxanthin den Alloxankern enthalten, und dass sie ebenfalls durch Salzsäure in Glycocoll, Kohlensäure und Ameisensäure zerlegt werden können. Somit war die Zugehörigkeit auch dieser Basen zu der Harnsäuregruppe zweifellos und ihre Zusammenfassung unter dem Namen „Alloxurkörper" zweckmässig.

Es galt nun, dem durch die chemische Forschung nahegelegten Gedanken auf physiologischem Wege nachzugehen und festzustellen, ob Harnsäure als Geschwistersubstanz der Nucleinbasen auch im Organismus derselben Muttersubstanz, dem Nuclein, entstamme, sei es nun direkt neben den Basen oder indirekt durch ihre Vermittelung als Zwischensubstanzen.

Versuche, Xanthinbasen zu verfüttern und dadurch die Harnsäureausscheidung zu erhöhen (Kerner, Nencki und Sieber, Stadthagen) waren ohne Resultat. Dass Minkowski und v. Mach[2]) durch Hypoxanthinzufuhr die Harnsäureausscheidung bei Vögeln vermehrten, konnte für den menschlichen Organismus wenig beweisen, da dieser ja überhaupt in viel geringerem Mass die Fähigkeit besitzt, Harnsäure zu bilden.

Kossel hatte bereits 1881 darauf hingewiesen, dass die Nucleine möglicherweise die Harnsäurequelle im Organismus seien, doch Fütterungsversuche mit künstlichem Nuclein, aus Hefe und Thymus dargestellt, die Stadthagen[3]) und Gumlich[4]) an Hunden unternahmen, waren von negativem Erfolge.

1) Krüger, Archiv f. Phys. (Dubois-Reymond) 1891, S. 547, 1892 S. 550.
„ Zeitschrift f. phys. Chemie (Hoppe-Seyler) Bd. 16 S. 329, Bd. 18 S. 423.

2) v. Mach, cf. Minkowski, Archiv für exp. Path. und Pharm. 1887, Bd. 23 S. 148.

3) Stadthagen, Virchow's Archiv Bd. 109, S. 418.

4) Gumlich, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 18, S. 508.

Trotzdem schienen Erfahrungen unbedingt darauf hinzuweisen, dass Kernnuclein zur Harnsäurebildung des Menschen in Beziehung stehe, vor allem die Beobachtung, dass die Xanthinbasen- und Harnsäureausscheidung in der Leukämie, für die doch beständiger Zerfall kernhaltiger, weisser Blutkörperchen charakteristisch ist, meist bedeutend gesteigert war, eine Beobachtung, die schon von mehreren Autoren (Salkowski, Stadthagen etc.) gemacht war, aber nicht erklärt werden konnte, bis Horbaczewski[1]) seine für die Frage der Harnsäurebildung so bedeutungsvollen Untersuchungen anstellte, die den experimentellen Beweis erbrachten, dass Harnsäure aus nucleinhaltigem Gewebe gebildet wird. Bekanntlich verfuhr er so, dass er auf die isolierten kernhaltigen Elemente der Milz, später auch anderer zellreicher Organe, defibriniertes Blut in der Wärme unter Luftzutritt längere Zeit einwirken liess. Je nachdem er das Gemisch nur einfachen Spaltungsprozessen unterwarf durch Kochen, gewann er Xanthinbasen, oxydierte er es dagegen vor der Spaltung mit arteriellem Blut, Wasserstoffsuperoxyd oder Luft, so gewann er Harnsäure. Er konnte also nach Belieben, wenn er den einen oder andern Weg einschlug, entweder Xanthinbasen darstellen oder Harnsäure und zwar in nahezu äquivalenten Mengen. Diese Versuche, die Horbaczewski auch gegen spätere Einwände Kossel's rechtfertigte, hatten also dargethan, dass das Zellkernnuclein in der That Muttersubstanz der Harnsäure ist.

Die Umsetzung des Nucleins in Harnsäure innerhalb des Organismus studierte derselbe Forscher am Kaninchen durch subcutane, am Menschen durch innerliche Darreichung von Milznuclein, und stellte jedesmal eine Steigerung der Harnsäureausfuhr fest. Nach seiner Auffassung bildet sich die Harnsäure des Körpers durch Einwirkung des Blutes auf nucleinhaltiges Material.

Welches ist das nucleinhaltige Material, aus dem im normalen Körper die Harnsäure stammt?

Die einzigen kernreichen Gewebselemente des Körpers, die raschem Wechsel unterliegen, sind die weissen Blutkörperchen:

1) Horbaczewski, Sitzungsber. d. Kais. Akad. der Wissensch. in Wien 1889, 1891.

der Leucocytenzerfall im Körper ist also die Quelle der Harnsäure, deren Ausscheidung gleichen Schritt hält mit der Vermehrung oder Verminderung der Leucocyten. So lautete Horbaczewski's Hypothese. Sie stützte sich zum Teil auch darauf, dass bei pathologischen Vorgängen im Körper, in denen eine vermehrte Zahl von Leucocyten im Blut beobachtet wird (Leukämie, Pneumonie etc.) die Harnsäureausfuhr zunimmt. Er erklärte die vermehrte Harnsäuresecretion nach Nucleinaufnahme oder reichlicher Fleischnahrung durch gleichzeitige Verdauungshyperleucocytose, wenngleich er auch die Möglichkeit einer direkten Umsetzung des Nucleins in Harnsäure nicht von der Hand weist.

Versuche neuerer Zeit, die sich mit der Prüfung dieser Hypothese befassten (Jakob,[1]) P. F. Richter,[2]) Kühnau[3]) haben keineswegs immer eindeutige Resultate im Sinne Horbaczewski's ergeben, wenngleich auch eine Rückwirkung reichlicheren Leucocytenzerfalls auf die Harnsäureausscheidung vielfach ersichtlich ist.

Man hat einerseits jedoch Hyperleucocytosen ohne Harnsäurevermehrung beobachtet, andererseits deutliche Harnsäurevermehrung ohne nachweisbare Hyperleucocytose.

Schliesslich hat man in den Versuchsreihen wohl Hyperleucocytose und vermehrte Harnsäureausfuhr gefunden, aber in so widersprechendem zeitlichen Verhältnis zu einander, dass sie nicht in gegenseitige Beziehung gesetzt werden können.

Aus der Gesamtheit dieser Erscheinungen scheint hervorzugehen, dass im Organismus selbst die Quellen einer beständigen Harnsäurebildung vorhanden sind. Als solche kommen in erster Linie in Betracht die Leucocyten des Blutes, die von allen Körperzellen wohl die kürzeste Lebensdauer haben, in zweiter Linie die zellreichen Gewebe überhaupt, die doch ebenfalls mehr oder weniger wandelbar sind, so die nucleinreichen Epithelien des Verdauungskanals, die zelligen Elemente der parenchymatösen Organe. Wie der Umsatz des menschlichen Körpers überhaupt, so wird auch der Umsatz dieser nucleinreichen Gewebselemente einer gewissen Konstanz beim einzelnen

1) Jakob, D. med. Wochenschr. 1894 No. 32.
2) P. F. Richter, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27, S. 290.
3) Kühnau, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28, S. 534.

unterliegen und somit auch die Konstanz der individuellen Harnsäurewerte bedingen, auf die ja die Forscher längst aufmerksam geworden sind. (Marès, Salkowski, von Noorden.)

Abgesehen von diesen individuellen Verhältnissen des Gewebewandels ist die Harnsäurebildung und Ausscheidung beim Menschen in gewissem Umfang von der Nahrung abhängig, eine Thatsache, die schon lange bekannt und Gegenstand eingehender Untersuchungen war, deren Resultaten nach man immer geneigt war, das Nahrungseiweiss als Harnsäurequelle im Organismus zu betrachten. Auch die genauen Versuche Hermann's,[1]) die die Harnsäureausscheidung bei vegetabilischer, gemischter und fleischreicher Kost mit einander verglichen, schienen nicht dagegen zu sprechen, wenngleich man sich auch über die unbedeutenden Schwankungen in der Harnsäurekurve wunderte. Stets jedoch liess der N-Umsatz so wenig Beziehungen zur Harnsäureausscheidung erkennen, dass man allmählig von weiteren Untersuchungen in dieser Hinsicht absah.

Erst als der Frage der Harnsäurebildung durch die fortschreitende Erforschung des Nuclein und ihrer Spaltprodukte eine neue Richtung gegeben war, schenkte man dem diesbezüglichen Einfluss der Nahrung wieder von neuem Beachtung.

Zwar waren die bereits erwähnten Versuche an Hunden von Stadthagen und Gumlich, die künstlich gewonnenes Hefe- und Thymusnuclein verfütterten, ohne bemerkenswerten Erfolg, aber wir dürfen ja auch Ergebnisse von Tierversuchen hier nicht ohne weiteres als für den Menschen gültig ansehen. Die Harnsäurebildungsgrösse trägt bei ihm einen so durchaus individuellen Charakter, dass wir uns sogar hier schon vor Verallgemeinerung von Erfahrungen am einzelnen Organismus hüten müssen, wie viel mehr vor solchen, die an Tierversuchen gewonnen wurden!

Die Experimente, die sich mit der Darreichung von Nuclein am Menschen befassen, sind noch nicht sehr zahlreich, aber hatten durchweg vermehrte Harnsäureausscheidung zur Folge: Horbaczewski[2]) konstatierte an vier Versuchspersonen jedesmal nach Aufnahme von 5—10 g Milzpulpanuclein eine Steigerung

1) Herrmann, l. c.
2) Horbaczewski, l. c.

der Harnsäureausfuhr, ebenso Richter,[1]) der nucleinsaueres Natron, also Nucleinsäure, verabreichte.

Nachdem man nun so einen Fingerzeig gewonnen hatte, welchen Bestandteil der Nahrung man als den harnsäurevermehrenden anzusehen hatte, nämlich die nucleinreichen, zelligen Gewebselemente, trat Weintraud[2]) mit seinen Versuchsreihen hervor, welche den Einfluss eines derartig nucleinreichen Nahrungsmittels selbst, nämlich der Thymus, beobachteten. Damit hatte die ganze Frage ein praktisches Interesse gewonnen, indem sie nun im Stande war, Gesichtspunkte für die Diätetik gewisser Stoffwechselkrankheiten zu eröffnen.

Weintraud ersetzte bei einem Erwachsenen die tägliche Fleischkost durch die nucleinreiche Kalbsthymus in Mengen von ungefähr $1^1/_2$—2 Pfund, die er so wählte, dass die zugeführten Eiweissmengen möglichst denen der kontrolierenden Fleischperiode entsprachen. Das Ergebnis war, dass die Harnsäureausscheidung circa auf das dreifache der entsprechenden Fleischperiode anstieg, wobei nahezu die Hälfte der Harnsäure im 24 stündigen Urin spontan in Form der charakteristischen Wetzsteinkrystalle ausgefallen war. Zwei an anderen Personen mit gleicher Genauigkeit angestellte Kontrolversuche ergaben ebenfalls eine beträchtlich vermehrte Harnsäureausfuhr infolge der Thymusaufnahme, wenn auch nicht in demselben Mass wie in dem ersten Versuch. Dass also hier das Nuclein der Thymus, dessen Resorption die erhöhte Phosphorausfuhr im Urin anzeigte, die Harnsäureausscheidung beträchtlich erhöhte, ist zweifellos.

Eine Wiederholung der Weintraud'schen Versuche erschien von Interesse, einmal um die angegebenen Thatsachen an weiteren Individuen zu prüfen, insbesondere aber um festzustellen, ob die Vermehrung der Harnsäureausscheidung auch nach geringeren Mengen von Thymus eintrete, als sie von Weintraud verabreicht waren, da es ja wohl nicht häufig vorkommen mag, dass jemand mehr als 200–300 g dieses Nahrungsmittels an einem Tag verzehrt; das praktische Interesse verlangt mehr die Einwirkung kleinerer Quantitäten kennen zu lernen. Des weiteren glaubte ich auch die Versuche auf andere zellreiche Nahrungsmittel ausdehnen zu sollen, welche in der Kost von

1) P. F. Richter, l. c.

2) Weintraud, Berl. klin. Wochenschr. 1895 No. 19.

Gesunden und Kranken eine Rolle spielen. Ich untersuchte deshalb an verschiedenen Personen den Einfluss der Leber, der Niere und des Gehirns auf die Harnsäureausscheidung.[1])

Während der Versuche wurde die Nahrung sorgfältig zugewogen und die 24 stündige Urinmenge, sowie die Faeces quantitativ gesammelt. Im Urin wurde der Gesamt-Stickstoff nach Kjeldahl, der Harnsäure-Stickstoff nach dem Vorgang von Ebstein,[2]) durch eine Combination des Ludwig-Salkowski'schen Verfahrens mit der Kjeldahl'schen Methode, bestimmt. (Die im Urin enthaltene Harnsäure wurde als harnsaures Silber nach Salkowski abgeschieden und in diesem der Stickstoff nach Kjeldahl ermittelt.)

Ebstein's analytische Belege erwiesen, dass diese Methode an Genauigkeit der Salkowski'schen Wägemethode gleichzuachten ist, während sie den Vorzug einfacherer Ausführung besitzt.

Der an die Harnsäuregruppe (Harnsäure, Hypoxanthin, Xanthin) gebundene Stickstoff, der Basen-Stickstoff oder Alloxurkörper-Stickstoff wurde nach der von Krüger[3]) gegebenen Vorschrift analysiert, welche darauf beruht, dass die stickstoffhaltigen Basen in der Wärme durch Kupfersulfat unter der Einwirkung von Natriumbisulfit als Kupferoxydul-Verbindungen gefällt werden, in denen dann der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt wird.

Die Fehler, welche durch Mitbestimmung des im Filter enthaltenen Stickstoffs gemacht werden, wurden jedesmal durch Abzug der dafür berechneten Werte korrigiert.

Die Phosphorsäure wurde durch Uranacetatlösung titriert.

Die Faeces der einzelnen Perioden wurden gesammelt und der in ihnen analysierte Gesamt-Stickstoff und Alloxurkörper-Stickstoff auf die einzelnen Tage gleichmässig verteilt.

In den folgenden Tabellen ist das Ergebnis der Versuche geordnet:

---

1) Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Geheimerat Professor Dr. E. von Leyden für die Erlaubnis, diese Arbeit in der Berliner I. med Klinik unternehmen zu dürfen, sowie für sein stetes Interesse an derselben ehrerbietigst zu danken; desgleichen Herrn Privatdocenten Dr. G. Klemperer, der diese Untersuchungen anregte und sie mit förderndem Wohlwollen unterstützte.

2) Ebstein, Beitr. zur Lehre von der harnsauren Diathese, Wiesbaden 1891, S. 8.

3) Krüger, Deutsche med. Wochenschr. 1894 No. 33.

Tabelle I.

Michalke; Alter 29 J. Constitution: mittelkräftig. (Hat vor mehreren Wochen Gelenkrheumatismus durchgemacht.)

Datum	Periode	Nahrung	N	Ges. N	Urin: Menge	sp. Gew.	Ges. N	Harnsäure N	Harnsäure	Alloxurkörper N	Phosphorsäure	Faeces: Ges. N	Faeces: Alloxurkörper N	Körpergew. Pfd.
19. Aug.		Rindfleisch (fettfr.) 500 g	17	23,5	1330	1023	14,6353	0,3138	0,9414	0,3362	2,367	1,7741 (7,5 %)	0,0965	
20. „	I	Schwarzbrod 250 g	3,3	„	1320	1026	17,7777	0,3207	0,9621	0,3817	2,64	1,7741	0,0965	
21. „		Weissbrod 100 g	0,9	„	1080	1027	16,4203	0,3516	1,0548	0,3758	2,775	1,7741	0,0965	
22. „		Butter 80 g	0,06	„	1065	1028	16,8781	0,3408	1,0224	0,3512	2,683	1,7741	0,0965	
		2 Eier	2,0											
		1/2 l Kaffee	0,2											
		1/7 l Rotwein	0,04	6,5										
23. Aug.		Kalbsthymus 500 g	17,5	24	925	1027	14,9184	0,4012	1,2036	0,4462	2,960	1,9273 (8 %)	0,0583	107
24. „	II	sonst wie Per. I	6,5	„	1120	1021	15,2975	0,3098	0,9294 + c. 0,5**)	0,3263	3,740	1,9273	0,0583	
25. „				„	1130	1026	14,9340	0,3378	1,0134 + 0,5086	0,3505	3,717	1,9273	0,0583	
26. „				„	1040	1024	14,4726	0,4973	1,4919 + c. 0,5**)	0,5089	3,702	1,9273	0,0583	
27. „		25,0 Natr. bicarb.		„	1190*)	1026	13,9277	0,5240	1,572	0,6090	3,320	1,9273	0,0583	
28. Aug.	III	Rindfleisch 500 g	17	21,5	1450*)	1027	19,8128	0,5249	1,5747	0,5837	3,987	—	—	
29. „		sonst wie Per. I	4,5	„	1200	1027	17,1360	0,3504	1,0512	0,4260	3,168	—	—	
30. „		abzügl. 2 Eier		„	1250	1029	18,2	0,3702	1,1106	0,3895	3,45	—	—	
31. Aug.	IV.	Kalbsleber 500 g	15,92	20,42	1080	1028	13,608	0,3516	1,0548	0,3855	3,099	1,2098 (5,8 %)	0,0832	109
1. Sept.		sonst wie Per. III	4,5	„	1360	1026	13,5184	0,4409	1,3227	0,4485	3,495	1,2098	0,0832	
2. „				„	1570	1016	11,2098	0,3871	1,1613	0,4474	3,124	1,2098	0,0832	
3. „				„	1150	1025	12,8478	0,4517	1,3551	0,4662	3,254	1,2098	0,0832	

*) Reaktion alkalisch.

**) Spontan ausgefallene Hs, an diesen beiden Tagen nur schätzungsweise bestimmt.

Datum	Periode	Nahrung	N	Ges. N	Urin Menge	sp. Gew.	Ges. N	Harnsäure N	Harnsäure	Alloxurkörper N	Phosphorsäure	Faeces Ges. N	Faeces Alloxurkörper N	Körpergew. Pfd.
4. Sept.	V	Milch 2000 g	10,4	17,63	1920	1022	13,0636	0,2972	0,8916	0,3644	3,129	2,0135 (11,4 %)	0,1034	110
5. „		Fleisch 100 g	3,4	„	1750	1018	13,3770	0,2047	0,6141	0,2611	2,537	2,0135	0,1034	
6. „		Brod 200 g	2,63	„	2020 *)	1011	13,5340	0,1857	0,5571	0,2599	3,031	2,0135	0,1034	
7. „		Weissbrod 100 g	0,9	„	1790 *)	1016	14,0336	0,1919	0,5757	0,2646	3,293	2,0135	0,1034	
8. „		Butter 80 g	0,06	3,83	1950 *)	1015	12,8310	0,1817	0,5451	0,2090	2,964	2,0135	0,1034	
		1/2 l Kaffee	0,2											
		1/7 l Rotwein	0,04											
9. Sept.	VI	Kalbsniere 500 g	14,72	19,25	1400	1017	11,564	0,2285	0,6855	0,2596	2,814	2,4148 (12,5 %)	0,1088	
10. „		sonst wie Per. III		„	1240	1021	11,6312	0,3313	1,0029	0,3638	2,877	2,4148	0,1088	
11. „		+ 40 g Butter	4,53	„	1600	1018	12,5440	0,3530	1,0590	0,4000	2,928	2,4148	0,1088	
12. Sept.	VII	Milch 2000 g	13,8	18,28	2780	1016	15,8793	0,3008	0,9024	0,3408	2,807	—	—	
13. „		Fleisch 100 g		„	2180	1016	13,8560	0,2058	0,6174	0,2794	2,660	—	—	
		sonst wie Per. V	4,48											
		+ 50 g Brod												
14. Sept.	VIII	Kalbshirn 500 g			1870	1020	14,3384	0,2731	0,8193	0,2895	3,384	1,8541	0,1162	111
15. „					2260	1016	11,9066	0,2983	0,8949	0,3150	3,073	1,8541	0,1162	
16. „		sonst wie Per. VI			1165	1028	12,1672	0,3267	0,9801	—	3,634	1,8541	0,1162	
17. Sept.	IX	Milch 2000 g	10,4	17,63	1400	1024	14,4256	0,2848	0,8544	0,3069	2,982	—	—	
		sonst wie Per. V	3,83											

*) Reaktion alkalisch.

Tabelle II.

Mahrt. Gew. 110 Pfd. Alter: 19 J. Constitution: schwächlich. Diagnose: hysterische Lähmung.

Versuchstag	Nahrung	N	Ges. N	Urin: Menge	sp. Gew.	Ges. N	Harnsäure N	Harnsäure	Alloxurkörper N	Phosphorsäure
1	Fleisch 300 g	10,2	c. 17	710	1028	13,7371	0,2060	0,6180	0,2560	2,521
2	dazu durchschnittlich:		„	910	1028	15,6574	0,2978	0,8934	0,3248	2,384
3	Brod 200 g		„	1100	1028	18,2028	0,3454	1,0362	0,3674	2,926
4	verringerte Nahrungsaufnahme: Butter 80 g	c. 6,8	c. 13	1050	1019	12,4562	0,2346	0,7038	0,2434	2,394
5	4 Eier, ½ l Kaffee		17	1170	1021	15,561	0,3203	0,9609	0,3351	3,170
6	Erbrechen		„	1000	1026	12,348	0,257	0,771	0,264	2,36
7	Kalbsthymus 300 g	10,56	c. 17	1815	1016	11,0279	0,2879	0,8637	0,3115	3,049
8	sonst wie oben	6,8	„	1370	1018	10,1270	0,2370	0,7110	0,2658	2,3153
9	Erbrechen		„	1050	1017	10,7016	0,2728	0,8184	0,2860	2,478

Tabelle III.

Klostermann: Gew. 130 Pfd. Alter: 30 J. Constitution: kräftig. Diagnose: abgelauf. Ischias.

Versuchstage	Nahrung	N	Ges. N	Urin: Menge	sp. Gew.	Ges. N	Harnsäure N	Harnsäure	Alloxurkörper N	Phosphorsäure	Faeces: Ges. N	Alloxurkörper N
1	Milch 2000 g, Fleisch 100 g	13,8	18,86	2050	1017	14,9314	0,1515	0,4545	0,1825	1,824	2,1275 (10 %)	0,1613
2	+ 100 g Fleisch, Brod 350 g, Butter 80 g	4,6, 0,06	22,26	1990*	1017	17,8861	0,1958	0,5874	0,2579	2,408	2,1275	0,1613
3	„ „ 1 l Kaffee	0,4 (5,06)	„	2080	1018	15,7248	0,1916	0,5748	0,2608	2,205	2,1275	0,1613
4	Kalbsleber 550 g	17,51	25,97	2530	1016	15,7265	0,2401	0,7203	0,2783	3,567	2,5425 (9,8 %)	0,1723
5	Milch 2000 g	3,4	„	2250	1017	14,868	0,2183	0,6549	0,2412	3,038	2,5425	0,1723
6	sonst wie oben	5,06	„	3000	1013	23,94	0,3183	0,9549	0,3216	3,27	—	—

Um aus diesen Tabellen einen Schluss ziehen zu können auf den Einfluss nucleinhaltiger Nahrung auf die Harnsäureausscheidung, ist es zunächst erforderlich, auf die allgemeinen Resorptionsverhältnisse der einzelnen Versuchspersonen etwas näher einzugehen. Bei der ersten betrug während der gemischten vorwiegend fleischhaltigen Periode der Stickstoffverlust im Koth 7,5 %; nach v. Noorden[1]) ist bei solcher Kost ein Verlust von 6—10 % zu erwarten, der bei Aufnahme des Eiweisses in möglichst günstigster Form bis auf 3 % herabsinken kann. Hier wo diese letzte Bedingung doch erfüllt war, scheint ein Stickstoffverlust von 7,5 % wenn auch nicht auf schlechte, so doch auf etwas unterwertige Resorption hinzuweisen, was auch aus den Zahlen der V, gemischten (milchreichen) Periode hervorgeht; daselbst steigt der Prozentsatz auf 11,4: wiederum ein hoher Wert, wenn auch die Erfahrung verschiedener Beobachter gelehrt hat, dass milchreiche Nahrung verhältnismässig schlechter ausgenutzt wird. Nach v. Noorden bewegt sich der Stickstoffverlust hier zwischen 8—12 %.

Bei der zweiten Versuchsperson wurden die Faeces nicht analysiert, aber die schwankenden Gesamtstickstoffwerte im Urin bei gleichbleibender Nahrung deuten schon auf sehr wechselnde Ausnutzung hin.

Das Ausnutzungsvermögen der dritten Person ist normal und der Stickstoffverlust von 10 % in anbetracht der reichlich genossenen Milch nicht zu hoch.

Vergleichen wir nun die Perioden nucleinreicher Nahrung mit den gewöhnlichen: die dargebotenen Mengen der zellreichen Organe entsprachen immer der in der I. Kontrolperiode gereichten Fleischmenge: 500 g; die darin enthaltenen Werte für Gesamt-Stickstoff sind zwar von annähernd derselben Höhe circa 16—17 g, entsprechen aber nicht gleichem Eiweissgehalt, da sie ja bei den kernreichen Organen auch den Stickstoff der Nucleine und Nucleinbasen umfassen; letztere allein liefern in 500 g Thymus nach Weintraud's Analysen schon 3 g Stickstoff. Es wird also thatsächlich in den nucleinreichen Perioden weniger Eiweiss genossen, womit auch das jedesmalige Sinken der Ge-

1) von Noorden, Lehrb. d. Path. d. Stoffwechsels, Berlin 1893 S. 32.

samt-Stickstoffzahl im Urin übereinstimmt, die ja gewissermassen als Index des Eiweissumsatzes anzusehen ist.

Wenn nun bei fallender Stickstoffausscheidung die Harnsäureausfuhr steigt, so kann sie nicht wohl dem Eiweiss der Nahrung entstammen, sondern nur der Substanz, die in vermehrter Menge gereicht wurde: dem Nuclein, dessen Resorption durch die Steigerung der Phosphorsäureausfuhr im Urin bewiesen wird. Das Nuclein scheint am besten resorbiert zu werden in der Thymusperiode, es steigen hier die Phosphorwerte am höchsten und die der Xanthinbasen in den Faeces sinken am tiefsten herab. Letztere Zahlen sagen uns freilich nur, wieviel zerspaltenen Nucleins den Körper verlässt, nicht aber wieviel unzerspaltenes. Dass Nucleine überhaupt besser resorbiert werden, als man früher glaubte, geht aus den Versuchen Gumlich's[1]) und vor allem Popoff's[2]) hervor. Dieser letztere stellte fest, dass Nucleine unter dem Einfluss des Pepsins zwar in geringem Masse gelöst werden, in weit beträchtlicherem Umfang aber durch den Pankreassaft; so konnte er durch künstliche Pankreasverdauung des Thymus nachweisen, dass fast die Hälfte ihres Nucleinphosphors in Lösung übergeführt wurde, und dass ihre Nucleine somit in entsprechendem Verhältnis für den Darm resorbierbar sind.

Wie gestaltete sich nun der Einfluss der nucleinreichen Nahrungsmittel auf die Harnsäureausscheidung in den einzelnen Versuchsperioden?

Kalbsthymus, in derselben Menge als Nahrung zugeführt wie das Fleisch in den Vortagen, lässt auch hier, wie bei Weintraud, ihren harnsäurevermehrenden Einfluss in Tabelle I deutlich erkennen: der Gesamt-Stickstoff sinkt bereits am ersten Tag um 2 g, die Harnsäureausfuhr dagegen nimmt langsam zu, und vom zweiten Tag an tritt in dem 24stündigen Urin, der bis dahin immer klar und ohne Niederschlag war, ein Sediment von Harnsäurekrystallen auf, die unter dem Mikroskop die charakteristische Wetzsteinform erkennen lassen, täglich etwa 0,5 g. Die gesamte Harnsäureausfuhr erreichte somit eine Höhe von fast 2 g pro die, also annähernd die doppelten Werte

1) Gumlich, l. c.

2) Popoff, Zeitschr. f. phys. Chemie (Hoppe-Seyler) Bd. 18, S. 533.

wie bei der Darreichung gleicher Fleischmengen und etwa die drei- bis vierfachen wie in der V, milchreichen Periode, wo die Gesamt-Stickstoffausfuhr im Urin dieselbe Höhe hat. Eine Verabreichung von 25,0 Natr. bicarb. am letzten Thymustag vermochte die gesamte Harnsäure vollkommen in Lösung zu halten, wobei sich ihre Ausscheidung ein wenig verminderte und die Xanthinbasen gleichzeitig ein wenig zunahmen. Ueberhaupt scheint sich das Verhältnis der Harnsäure zu den eigentlichen Xanthinbasen (Alloxurkörper N — Harnsäure N) jedesmal zugunsten der letzteren zu ändern, wenn der Urin alkalisch wird, wie z. B. auch aus den Milchperioden zu ersehen ist. Der vermehrten Harnsäureausscheidung im Urin entspricht hier auch ein vermehrter Harnsäuregehalt des Blutes, nach Weintraud's[1]) Analysen in 140 g Blut 7 mg Harnsäure, woraus man auch auf vermehrte Harnsäurebildung zu schliessen hat, in anbetracht der Thatsache, dass in normalem Blut Harnsäure nicht einmal qualitativ nachzuweisen ist.

In der Tabelle II, wo nur 300 g Kalbsmilch anstelle gleicher Fleischmengen gereicht worden sind, tritt ihr Einfluss lange nicht in dem Mass hervor, wenn er auch immer noch erkennbar ist: bei sinkendem Gesamtstickstoff, also sinkendem Eiweissumsatz hält sich die Harnsäureausfuhr auf der gleichen Höhe wie an den Vortagen, und dieselbe bleibt vollkommen in Lösung. Freilich steigen die Phosphorsäurewerte kaum an, so dass eine umfangreichere Resorption in diesem Falle fraglich erscheint.

Es ergiebt sich also der Schluss, dass Thymusnahrung, in grösseren Quantitäten genossen, die Bildung und Ausfuhr der Harnsäure beträchtlich erhöht und teilweise spontanes Ausfallen derselben verursachen kann. Kleinere Mengen üben in dieser Hinsicht weit geringeren Einfluss.

Kalbsleber, gleichfalls ein kern- und somit nucleinreiches Nahrungsmittel ist etwas stickstoffärmer als die Kalbsmilch, und die unter ihrem Einfluss sinkenden Gesamt-Stickstoffwerte bei guter Eiweissresorption sprechen schon für geringeren Eiweissgehalt. Nucleinstoffe werden auch hier resorbiert, wie der

1) Weintraud, Deutsche med. Wochenschrift 1895 No. 1014 (Vereinsbeilage S. 185).

steigende Phosphorsäurewert bekundet, der zwar nicht ganz die Höhe erreicht wie in der Thymusperiode, aber doch die erste Fleischperiode sehr merklich übertrifft. Die Harnsäureausscheidung erhebt sich am zweiten Tag bis auf 1,3 g, sinkt dann am dritten Tag mit sämtlichen Werten etwas herab, um am vierten Tag wieder auf 1,3 g zu steigen. Ein Blick auf die I. Periode gleicher Fleischnahrung lehrt, dass sie die dortigen Werte um $^1/_3$ übertrifft, hingegen die der V. gemischten Periode um das 2—3 fache.

Bei der dritten Versuchsperson wurde die Fleischmenge der Vortage durch eine grössere Menge Leber ersetzt, so dass der ausgeschiedene Gesamt-Stickstoff sich auf etwa gleicher Höhe hielt. In diesem Fall stieg die Harnsäureausscheidung, gegenüber den Tagen mit gemischter Kost, am ersten und zweiten Tag um 0,1—0,2 g, am dritten Tag fast 0,4 g. Dabei zeigt die deutlich erhöhte Phosphorsäurezahl des Urins, dass erhöhte Nucleinresorption stattgefunden hat. Es ergiebt sich also, dass die Steigerung der Harnsäureausscheidung nach Lebernahrung in manchen Fällen eine höchst geringfügige bleibt. Vielleicht spielen hier individuelle Verschiedenheiten eine Rolle, es zeigt sich jedenfalls, dass nicht jeder Organismus nach Resorption von Nucleinmaterial in gleicher Weise Harnsäure vermehrt ausscheidet. Möglicherweise vermag das eine Individuum besser als ein anderes jenseits der resorbierenden Darmwand daraus wieder Nucleoalbumine aufzubauen oder oxydiert schon gebildete Harnsäure leichter zu Harnstoff.

Diese Versuchsperioden lehren, dass die nucleinhaltige Leber für manche Individuen ebenfalls zur Quelle reichlicher Harnsäurebildung werden kann, wenn auch in etwas geringerem Umfang wie die Thymus.

Kalbsniere ist von der ersten Versuchsperson schlecht resorbiert worden: 12,5 % des Stickstoffs erscheinen in den Faeces wieder und die Stickstoffausfuhr im Urin ist eine auffallend geringe. Die im Vergleich zur I. Periode nicht sehr wesentlich gesteigerte Phosphorsäure und der in den Faeces reichlich wiederkehrende Basenstickstoff bekunden ebenfalls nur mässige Resorption des Nucleins. Wenn trotzdem die Harnsäureausscheidung sich bis auf 1 g erhebt, so deutet dies wie-

derum auf einen wenn auch nur sehr mässig ausgeprägten Einfluss dieses Nahrungsmittels auf die Harnsäurevermehrung.

Kalbshirn erscheint in dieser Beziehung noch indifferenter. Die Resorption des Eiweisses, aus der Gesamtausfuhr des Stickstoffs zu schliessen, ist zwar hier ganz gut, aber die Harnsäure erreicht kaum die Werte der Fleischperiode. Auf günstige Resorption des Nucleins dürfen wir aus den reichlichen Urinphosphaten nicht ohne weiteres schliessen, da ja die Gehirnsubstanz an organischen und anderen Phosphorverbindungen sehr reich ist und der Nucleinphosphor — wie den Untersuchungen Baumstark's[1]) zu entnehmen — nur einen geringen Prozentsatz des Gesamtphosphors ausmacht. Die hohen Werte des Alloxurkörper-Stickstoffs im Kot sprechen gegen genügende Nucleinresorption.

Wir entnehmen diesen beiden letzten Nieren- und Hirnfütterungsperioden, dass diese Nahrungsmittel die Harnsäureausfuhr nicht wesentlich steigern und dass die Resorption der darin gebotenen Nucleine, besonders beim Gehirn, eine ungünstige ist.

Wenn wir die Tabelle I übersehen, so muss es auffallen, dass die verschiedenen Organe in ihrem Einfluss auf die Harnsäurebildung in demselben Organismus so ganz unähnlich sind, obwohl sie sich doch alle durch einen ausgiebigen Kernreichtum auszeichnen und man also a priori anzunehmen hätte, dass ein und derselbe Organismus ihrem Nucleinreichtum entsprechende Harnsäuremengen daraus bilden müsste. Nicht nur das Mikroskop, sondern auch die chemische Untersuchung bestätigt uns ihren Nucleinreichtum: Kossel[2]) hat seiner Zeit die Nucleinphosphorsäure in den verschiedenen Organen des Rindes prozentisch festgestellt, und wenn wir seine Zahlen betrachten, so müssen wir sagen, dass ihr ziemlich gleichmässiger Nucleingehalt und ihre verschiedene Wirkung durchaus nicht im Einklang stehen. Es enthält z. B. das Gehirn mehr Nucleinphosphorsäure als die Niere, dagegen nicht viel weniger als die Leber. Weshalb vermehren sie die Harnsäure nicht ihrem Nucleingehalt entsprechend?

1) Baumstark, Zeitschr. f. phys. Chemie (Hoppe-Seyler) Bd. 9.
2) Kossel, Zeitschr. f. phys. Chemie (Hoppe-Seyler) Bd. 7, S. 7.

Ich glaube, es lässt sich dem Widerspruch folgende Deutung geben:

Kossel[1]) ist auf Grund seiner Forschungen zu dem Resultat gekommen, dass in dem Nuclein der Zellkerne die Nucleinsäure — also die direkte Muttersubstanz der Harnsäuregruppe — in drei verschiedenen Formen vorkommen könne:

1. in fester Vereinigung mit Eiweiss,
2. in lockerer Vereinigung mit Eiweiss,
3. als ungepaarte, freie Nucleinsäure.

Die Bindung ist umso fester, je mehr Eiweiss in die Verbindung eintritt, und um so lockerer, je grösser der Nucleinsäureüberschuss ist. Entsprechend der Energie ihrer Bindung ist die Nucleinsäure auch schwerer oder leichter aus ihren Nucleinen frei zu machen. In der Pankreasdrüse z. B., die Kossel zur ersten Form rechnet, und aus der man reichlich Nuclein darstellen kann, gelingt es nicht, Nucleinsäure abzuspalten.

Der Thymusdrüse, die der zweiten Gruppe zugewiesen wird, lässt sich dagegen durch dasselbe Spaltungsverfahren freie Nucleinsäure entziehen und zwar so reichlich wie keinem andern Gewebe.

Der dritten Form endlich, der ungepaarten Nucleinsäure, begegnen wir z. B. in den Spermatozoen des Lachses und während der Mitose in den Zellkernen. In diesem freien Zustand ist sie von Lilienfeld auch mikrochemisch nachgewiesen worden durch ihre Eigenschaft, aus der Ehrlich'schen Triacidmischung das basische Methylgrün intensiv zu attrahieren.

Je nachdem wir nun in der Nahrung dem Körper ein zelliges Gewebe bieten, in welchem die Nucleinsäure lockerer oder fester gebunden ist, vermag er sie auch leichter oder schwerer durch die Trypsinverdauung abzuspalten, zu lösen und in den Thymus aufzunehmen. Die Nucleinsäure wird ja als solche bei der Verdauung gelöst im Thymus vorgefunden, wie die bereits erwähnten Untersuchungen Popoff's ergaben. Sie wird dann weiter aus dem Thymus in die Blutbahn geschwemmt und hier zur Quelle der Harnsäuregruppe. Ich möchte also annehmen,

1) Kossel, Verhandl. d. phys. Ges. zu Berlin, Febr. 1894 (abgedr. i. Archiv f. Phys. Dubois-Reymond 1894).

dass die Vermehrung der Harnsäure nicht abhängig sei von der Menge des mit der Nahrung eingeführten Nucleins, sondern in erster Linie von dem Bindungsmodus der darin enthaltenen Nucleinsäure, welcher ihre Resorbierbarkeit bestimmt.

In allerjüngster Zeit hat man sich dem Studium der Alloxurkörperausscheidung in gewissen Krankheiten (Nephritis, harnsauere Diathese, Gicht) mit besonderem Interesse zugewandt und gerade die Frage der Xanthinbasenausscheidung in der Gicht ist zur Zeit ja Gegenstand lebhafter Diskussion, seitdem Kolisch[1]) mit der Behauptung hervortrat, dass nicht die Harnsäure, sondern diese Basen im Wesen der Krankheit bedeutsam seien. Seine Theorie lautet im wesentlichen dahin, dass infolge gesteigerten Nucleinzerfalls im Blut des Uratikers der Gehalt an Alloxurkörpern bedeutend zunehme. Diese sind seiner Ansicht nach für die Zellen des Körpers Gifte, die die Niere normaler Weise durch Umwandlung in Harnsäure unschädlich zu machen hat. Durch die dauernde „Alloxurdiathese" steht der Körper des Gichtikers so gewissermassen unter den Zeichen einer Autointoxication, die sich zunächst in einer Laesion des Nierenepithels kundgiebt im Sinne der Nephritis. Die Niere, die anfangs abnorm grosse Mengen Alloxurkörper in Harnsäure „umprägte" — daher die vermehrte Harnsäureausfuhr im Frühstadium der Gicht oder harnsaueren Diathese — vermag nun diesen gesteigerten Ansprüchen in ihrem kranken Zustand nicht mehr nachzukommen, und infolge des nun eintretenden circulus vitiosus nehmen die Harnsäuremengen beständig ab, während die Alloxurbasen (d. i. Alloxurkörper — Harnsäure) beständig steigen. Die weitere Folge ist Necrose anderer Gewebselemente, als Knorpel, Sehnen, Haut, woselbst die sekundäre Ablagerung von Harnsäure auf diese Weise angebahnt wird.

Das Verhältnis von Harnsäure zu den Xanthinbasen kann sich in den ausgeschiedenen Alloxurkörpern schliesslich so zu Ungunsten der ersteren ändern dass der Quotient

$$\frac{\text{Xanthinbasen} = \text{N}}{\text{Harnsäure} = \text{N}}$$

gleich 1 oder sogar grösser als 1 wird.

1) R. Kolisch, Ueber Wesen und Behandlung der uratischen Diathese, Stuttgart 1895.

Es ist wohl von Interesse, aus unseren mitgeteilten Tabellen, die also Beobachtungen an gesunden Menschen unter wechselnden Ernährungsverhältnissen darstellen, diesen Quotienten vorzuführen, da er ja für die Beurteilung pathologischer Fälle gewisse Bedeutung gewinnt. Zu diesem Zweck folge die diesbezügliche tabellarische Zusammenstellung und zwar in der Reihenfolge obiger Tabellen. Die Xanthinbasen sind berechnet aus der Differenz von Alloxurkörper und Harnsäure.

	Alloxurkörper N	Harnsäure N	Xanthinbasen N	Xanthinbas. N : Harnsäure N
I Fleisch	0,3362	0,3138	0,0224	1 : 14,9
	0,3817	0,3207	0,0610	1 : 5,2
	0,3758	0,3516	0,0242	1 : 14,5
	0,3512	0,3408	0,0104	1 : 32,8
II Thymus	0,4462	0,4012	0,0450	1 : 8,9
	0,3263	0,3098	0,0165	1 : 18,7
	0,3505	0,3378	0,0127	1 : 25
	0,5089	0,4973	0,0116	1 : 42,8
25,0 Na. bi.	0,6090	0,5240	0,0850	1 : 6,1 alkal.
III Fleisch	0,5837	0,5249	0,0588	1 : 8,9 alkal.
	0,4260	0,3504	0,0756	1 : 4,6
	0,3895	0,3702	0,0193	1 : 17,9
IV Leber	0,3865	0,3516	0,0349	1 : 10,1
	0,4485	0,4409	0,0076	1 : 58
	0,4474	0,3871	0,0603	1 : 6,4
	0,4662	0,4517	0,0145	1 : 31,1
V Milch	0,3644	0,2972	0,0672	1 : 4,4
	0,2611	0,2047	0,0564	1 : 3,6
	0,2599	0,1857	0,0742	1 : 2,5 alkal.
	0,2646	0,1919	0,0727	1 : 2,6 alkal.
	0,2090	0,1817	0,0273	1 : 6,6 alkal.
VI Niere	0,2596	0,2285	0,0311	1 : 7,3
	0,3638	0,3343	0,0295	1 : 11,4
	0,4000	0,3530	0,0470	1 : 7,5
VII Milch	0,3408	0,3008	0,0400	1 : 7,5
	0,2794	0,2058	0,0736	1 : 2,8

	Alloxurkörper N	Harnsäure N	Xanthinbasen N	Xanthinbas. N : Harnsäure N
VIII Hirn	0,2895	0,2731	0,0164	1 : 16,6
	0,3150	0,2983	0,0167	1 : 17,9
IX Milch	0,3069	0,2848	0,0221	1 : 12,9
I Fleisch	0,2560	0,2060	0,0500	1 : 4,1
	0,3248	0,2978	0,0270	1 : 11
	0,3674	0,3454	0,0220	1 : 15,7
	0,2434	0,2346	0,0088	1 : 26,6
	0,3351	0,3203	0,0148	1 : 21,6
	0,2640	0,2570	0,0070	1 : 36,7
II Fleisch	0,3115	0,2879	0,0236	1 : 12,3
	0,2658	0,2370	0,0288	1 : 8,2
	0,2860	0,2728	0,0132	1 : 20,6
I Milch	0,1825	0,1515	0,0310	1 : 4,9
	0,2579	0,1958	0,0621	1 : 3,1 alkal.
	0,2608	0.1916	0,0692	1 : 2,7
II Leber und Milch	0,2783	0,2401	0,0382	1 : 6,3
	0,2412	0,2183	0,0229	1 : 9,5
	0,3216	0,3183	0,0033	1 : 96,4

Diese Zahlen können vielleicht einiges zur Beurteilung der oben mitgeteilten Theorie Kolisch's beitragen. Wir sehen die Werte der Quotienten in weiten Grenzen schwanken, und wenn auch Kolisch[1]) neuerdings betont, dass vorliegende Maximalwerte für Xanthinbasen von 0,07 g immer noch um mindestens 0,03 g hinter denen zurückbleiben, die er pathologisch nennt, so liegt doch der Zweifel nahe, ob solche immerhin geringe Steigerungen physiologischer Stoffwechselprodukte so schwere Schädigungen in den Geweben hervorrufen können.

1) Kolisch, Wiener med. Blätter 1896 No. 8.

Dieser Zweifel wird noch gestützt durch die Beobachtungen, die Lüthje[1]) an einem längere Zeit thymusgefütterten Hund gemacht hat: derselbe schied 0,12 g Xanthinbasen, die Hälfte der Alloxurkörper täglich aus, ohne eine Nierenlaesion davonzutragen.

Wir wollen ferner nicht verfehlen, darauf hinzuweisen, dass wir weitaus die höchsten Werte für Xanthinbasen in den jeweiligen Milchperioden erhielten, also gerade in denjenigen, in welchen der „harnsäureprägenden" Funktion der Niere die geringste Last aufgebürdet wurde; es kreisten hier doch verhältnismässig am wenigsten Alloxurkörper in der Blutbahn. Wenn die Xanthinbasen also dermassen schädliche Wirkung auf das Nierenparenchym ausübten, müsste Milch geradezu Gift für den Nephritiker sein.

Auf die anderen Gesichtspunkte der Kolisch'schen Theorie habe ich hier nicht einzugehen, jedenfalls aber warnen diese weiten Schwankungen der Alloxurkörperausscheidung, wie sie in unseren Tabellen beim Gesunden ersichtlich sind, vor einer diagnostischen Verwertung, der Kolisch das Wort redet.

Auf die positiven Ergebnisse vorliegender Untersuchungen sei schliesslich zusammenfassend hingewiesen:

1. Der tägliche Genuss von 500 g Thymus erhöht die Harnsäureausscheidung des gesunden Menschen beträchtlich im Vergleich zu derselben Menge Muskelfleisch. Unwesentlich dagegen ist die Vermehrung bei 300 g täglicher Thymusnahrung.

2. Der tägliche Genuss von 500 g Leber wirkt bei einem Individuum beträchtlich harnsäurevermehrend, bei einem anderen ist dieser Einfluss geringer.

3. Kalbsniere und Kalbshirn ergeben ungefähr dieselbe Harnsäureausscheidung wie gleiche Mengen Muskelfleisches.

4. Bei vorwiegender Milchnahrung sinkt die Harnsäureausscheidung erheblich im Gegensatz zu derjenigen bei Fleischnahrung, es steigt dagegen die Xanthinbasenausscheidung.

5. Die Xanthinbasenausscheidung wird erhöht durch Alkalizufuhr.

1) H. Lüthje, Ueber Bleigicht etc. Zeitschr. f. klin. Med. XXIX. 3, 4.

6. Die Menge der vom Gesunden täglich ausgeschiedenen Xanthinbasen schwankt in weiten Grenzen.

In denjenigen Krankheiten, wo die Harnsäure eine gewisse pathologische Rolle spielt — bei Gicht und harnsauerer Diathese — können diese Resultate bei der Kostwahl in Betracht gezogen werden. Weintraud wollte dem Uratiker Thymus verbieten: wir sehen, dass Mengen von 200—300 g, wie sie unter gewöhnlichen Verhältnissen genossen werden, auf die Harnsäureausscheidung von so unbedeutendem Einfluss sind, dass wir ein unbedingtes Verbot kaum gelten lassen können. Ebenso verhält es sich mit der Leber. Umgekehrt scheinen die Resultate der Milchperioden dafür zu sprechen, dass ihr, die Harnsäureausfuhr vermindernder Einfluss in der Nahrungswahl des Gichtikers nicht unberücksichtigt bleiben soll.